

**Benzoxazin- und Benzothiazin-Derivate und deren Verwendung in Arzneimitteln**

Die Erfindung betrifft Benzoxazin- und Benzothiazin-Derivate, das Verfahren zu deren  
5 Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln.

In menschlichen Zellen existieren mindestens 3 Formen von Stickstoffmonoxid-Synthasen, die Arginin in Stickstoffmonoxid (NO) und Citrullin überführen. Es wurden zwei konstitutive NO-Synthasen (NOS) identifiziert, die als Calcium / Calmodulin  
10 abhängige Enzyme im Gehirn (ncNOS oder NOS 1) bzw. im Endothel (ecNOS oder NOS 3) vorhanden sind. Eine weitere Isoform ist die induzierbare NOS (iNOS oder NOS 2), die ein praktisch  $\text{Ca}^{++}$  unabhängiges Enzym ist und nach Aktivierung unterschiedlicher Zellen durch Endotoxin oder andere Stoffe induziert wird.

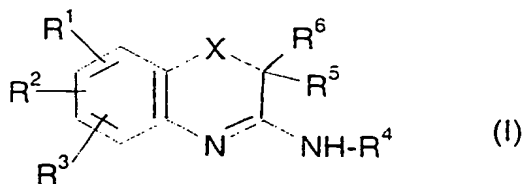
15 NOS-Inhibitoren und insbesondere selektive Inhibitoren der NOS 1, NOS 2 oder NOS 3 sind daher zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen geeignet, die durch pathologische Konzentrationen von NO in Zellen hervorgerufen oder verschlimmert werden. Eine Reihe von Reviews informiert über Wirkung und Inhibitoren von NO-Synthasen. Genannt seien beispielsweise: Drugs 1998, 1, 321 oder Current Pharmac. Design  
20 1997, 3, 447.

Als NOS-Inhibitoren sind unterschiedliche Verbindungen bekannt. Beispielsweise werden Argininderivate, Aminopyridine, cyclische Amidinderivate, Phenylimidazole und andere beschrieben. Aus keiner Publikation ist bekannt, daß 1,4-Benzoxazine und  
25 1,4-Benzothiazine potent und selektiv Stickstoffmonoxid Synthasen inhibieren.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäß substituierten Heterocyclen gegenüber bekannten Verbindungen besonders vorteilhaft als Arzneimittel verwendet werden können.

30

Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze



-2-

worin

X O, SO<sub>m</sub> oder Se,

5

R<sup>1</sup> -(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B

R<sup>2</sup> Wasserstoff ist oder

10 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5-, 6-, 7- oder 8gliedrigen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch, gesättigt oder ungesättigt ist und bei dem 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit -(CHR<sup>9</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B substituiert ist und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

15

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S-R<sup>9</sup>, -O-R<sup>9</sup>, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, -NR<sup>9</sup>-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>, -NH-CS-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C<sub>6-10</sub>Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -S-R<sup>9</sup> oder -O-R<sup>9</sup> substituiert ist,

20

5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen

25

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls mit Halogen, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, =NR<sup>12</sup>, =NOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, =N-NHAr<sup>yl</sup>, Phenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl oder 5- oder 6gliedrigem Heteroaryl substituiert ist,

C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, das gegebenenfalls mit Halogen, CONH<sub>2</sub>, C≡N oder Phenyl substituiert ist,

30

C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, das gegebenenfalls mit Halogen, CONH<sub>2</sub>, C≡N oder Phenyl substituiert ist,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Acyl,

35

-3-

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylreste, die jeweils substituiert sein können mit Halogen, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, Phenyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,

5

R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann, COOC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder CO-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

10 R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann, COOC<sub>1-6</sub>-alkyl oder COC<sub>1-6</sub>-Alkyl,

A geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkenylen oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

15 B Wasserstoff oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U,

Q C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, 5-, 6- oder 7gliedriges gesättigtes Heterocycloalkyl mit 1 - 2 N-, O- oder S-Atomen, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann,

20

U Wasserstoff, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, C<sub>7-10</sub>-Bicycloalkyl, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann, wobei der Aryl- und Heteroarylrest substituiert sein kann mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
25 Cyano, CONH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, Phenoxy oder COOC<sub>1-4</sub>-Alkyl,

oder

30 R<sup>8</sup> und B gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5gliedrigen Heterocyclus bilden, der 1 – 3 N-Atome enthalten und mit Phenyl C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, oder

35 R<sup>7</sup> und A gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann oder einen ungesättigten 5gliedrigen Heterocyclus bildet, der 1 – 3 N-Atome enthalten kann,

-4-

m 0, 1 oder 2,

n und r 0, 1 bis 6,

5

p und q 0 bis 6 bedeuten,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

10 R<sup>11</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CN, gegebenenfalls mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub> substituiertes C<sub>6-10</sub>-Aryl oder gegebenenfalls mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub> substituiertes 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatomen,

15 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Phenyl, gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Benzyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,

20 R<sup>14</sup> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenyl, gegebenenfalls mit CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder Phenyl substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls mit Phenyl, Cyano, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>2-6</sub>-Alkenyl,

25 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring bilden, der ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten und substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl

30 bedeuten, wobei ,

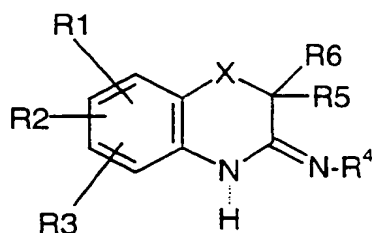
falls X= O, R<sup>6</sup> Methyl und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeuten, R<sup>1</sup> nicht 6-((4-Aminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-Dimethylaminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-Aminobenzyl)(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl), 6-((4-Dimethylaminobenzyl)(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl) ist.

35

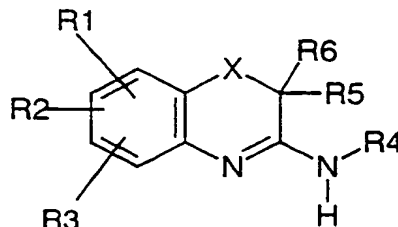
Die Verbindungen der Formel können als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt auch alle möglichen Isomeren

-5-

wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, Diastereomere, Razemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen der Formel Ia und Ib



Ia



Ib

5

Die physiologisch verträglichen Salze können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden wie beispielsweise Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, HCl, HBr, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure u.a.

10

Zur Salzbildung von Säuregruppen sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin,

15

Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Alkyl bedeutet jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, sek. Pentyl, tert. Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek. Hexyl, Heptyl, Octyl.

20

Ist der Alkylrest U mit Halogen substituiert, so kann er ein- bis mehrfach halogeniert und perhalogeniert sein wie beispielsweise Trifluormethyl, Trifluorethyl.

25

Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten enthalten vorzugsweise eine Doppelbindung und sind jeweils geradkettig oder verzweigt. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, 2-Propenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 4-Hexenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl.

30

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen. Als Bicyclus seien beispielsweise Bicycloheptan und Bicyclooctan genannt.

-6-

Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Unter Aryl ist jeweils Naphthyl oder Phenyl zu verstehen, die ein- bis dreifach gleich oder verschieden substituiert sein können.

5

Als Heteroarylreste, die über das Heteroatom oder ein Kohlenstoffatom gebunden sein können, seien beispielsweise die folgenden 5- und 6-Ringheteroaromaten genannt:

10 Imidazol, Indol, Isooxazol, Isothiazol, Furan, Oxadiazol, Oxazol, Pyrazin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyridin, Pyrazol, Pyrrol, Tetrazol, Thiazol, Triazol, Thiophen, Thiadiazol, Benzimidazol, Benzofuran, Benzoxazol, Isochinolin, Chinolin. Als Heteroarylrest ist auch 2-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-3-amino-1,4-benzoxazin und 2-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-3-keto-1,4-benzoxazin geeignet.

15 Als bevorzugte Ausführungsform für R<sup>11</sup> in der Bedeutung Heteroaryl ist Thienyl zu betrachten.

Als gesättigter Heterocyclus sei beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Hexahydroazepin und Piperazin genannt. Der Heterocyclus kann  
20 1 - 3fach substituiert sein mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoylrest. Beispielsweise seien genannt: N-Methyl-piperazin, 2,6-Dimethylmorpholin, Phenylpiperazin oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin.

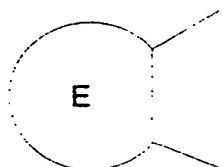
25 Bilden -NR<sup>8</sup>B oder -NR<sup>7</sup>-A- gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen ungesättigten Heterocyclus, so seien beispielsweise Imidazol, Pyrrol, Pyrazol und Triazol genannt.

Für die Substituenten R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> in Position 2 des Oxazins oder Thiazins ist einfache Substitution bevorzugt, wobei der Substituent R<sup>6</sup> insbesondere C<sub>1-6</sub>-Alkyl und der  
30 Substituent R<sup>5</sup> insbesondere Wasserstoff bedeutet.

Der Substituent Q kann an beliebiger Stelle über ein C-Atom oder gegebenenfalls über ein N-Atom verknüpft sein.

35 Bilden R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen Ring, so kann dieser in Position 5, 6 oder 6, 7 oder 7, 8 des Benzoxazins bzw. Benzothiazins stehen und hat die Formel

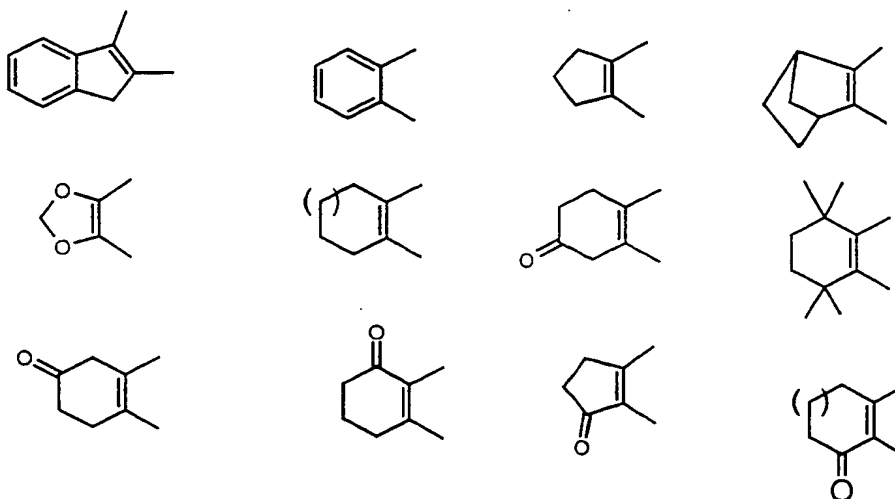
-7-



worin

- 5 E einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>3-8</sub>-Alkylenrest bedeutet, der 1 bis 2-fach mit  $-(\text{CHR}^9)_n$ ,  $-\text{NR}^7-\text{A}-\text{NR}^8\text{B}$  und gegebenenfalls 1 – 2fach mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist und bei dem 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff, Carbonyl oder dessen Derivat ersetzt sein können, wobei der Alkylenrest einen ankondensierten Benzolrest enthalten kann wie beispielsweise Indan oder als Bicyclus vorliegen kann wie beispielsweise
- 10 Bicycloheptan.

Als Strukturen von E seien beispielsweise genannt:



15

Als Carbonylderivate sind beispielsweise  $=\text{NOH}$ ,  $=\text{N}-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $=\text{NH}-\text{NH}_2$ ,  $=\text{N}-\text{NH}-\text{Phenyl}$  geeignet.

- 20 Vorzugsweise sind zwei benachbarte Kohlenstoffatome des Aromaten mit C<sub>1-6</sub>-Alkylen zu einem 3 - 8gliedrigen, insbesondere 5 – 6gliedrigen ungesättigten Ring verknüpft, der in beliebiger Position substituiert ist, insbesondere bedeutet E gesättigtes oder

-8-

ungesättigtes C<sub>5-6</sub>-Alkylen, das mit  $-(\text{CHR}^9)_r\text{-NR}^7\text{-A-NR}^8\text{B}$  substituiert ist, wobei r insbesondere null bedeutet.

Der Acylrest R<sup>4</sup> leitet sich von geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Carbonsäuren ab wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Trimethylelessigsäure oder Capronsäure oder von bekannten Benzolsulfonsäuren, die mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein können, sowie C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonsäuren wie beispielsweise Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure.

10 Bevorzugte Ausführungsformen von X sind S und O.

R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bedeuten jeweils vorzugsweise Wasserstoff und eine bevorzugte Ausführungsform von R<sup>3</sup> ist Wasserstoff.

15 Die Bedeutung von n ist vorzugsweise ungleich null.

Die Substituenten R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bedeuten vorzugsweise Wasserstoff.

Eine bevorzugte Ausführungsform von A ist insbesondere geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkylen oder  $-(\text{CH}_2)_p\text{-Q-(CH}_2)_q-$ , wobei p und q jeweils insbesondere 1 – 4 bedeuten.

Bevorzugte Ausführungsformen von U sind Wasserstoff, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl und Phenyl, das mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Cyano, CONH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, Phenoxy oder COOC<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein kann.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen hervorgerufen werden. Dazu zählen neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Beispielsweise seien genannt:

35 Cerebrale Ischaemie, Hypoxie und andere neurodegenerative Erkrankungen, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden wie Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbare sklerotische Erkrankungen, Morbus Parkinson, Huntington's Disease, Korksakoff's Disease, Epilepsie, Erbrechen, Schlafstörungen,



Schizophrenie, Depression, Stress, Schmerz, Migräne, Hypoglykämie, Demenz wie z.B. Alzheimersche Krankheit, HIV-Demenz und Presenile Demenz.

5 Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislauf Systems und zur Behandlung autoimmuner und/oder inflammatorischer Erkrankungen wie Hypotension, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sepsis oder Septischer Schock, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, von insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des Beckens/Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akute und chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen durch  
10 Abstoßung (beispielsweise allogene Herz-, Nieren- oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen Hautkrankheiten wie Psoriasis und andere.

Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr gut zur Inhibition der neuronalen NOS.

15 Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von  
20 Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch in Form von Aerosolen oder transdermalen Systemen oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung  
25 sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z.B. Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

30 Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

35 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

-10-

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

5

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 1 - 2000 mg, vorzugsweise 20 - 500 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

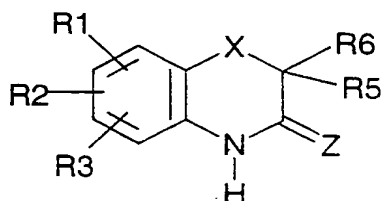
10

Die NOS-inhibitorische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglicher Salze kann nach den Methoden von Bredt und Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) **86**, 9030-9033 bestimmt werden.

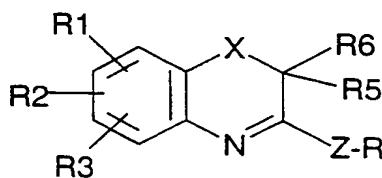
15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt dadurch, daß man eine Verbindung der Formel II oder deren Salz

20



IIa oder



IIb

25

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und X die obige Bedeutung haben, Z Sauerstoff oder Schwefel ist und R C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, mit Ammoniak oder primären Aminen umgesetzt, wobei vorhandene Aminogruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, und gewünschtenfalls anschließend acyliert, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

5

Die Umsetzung mit Ammoniak gelingt unter Druck in Autoklaven bei Ammoniaküberschuß bei tiefen Temperaturen (-78 °C) oder durch Rühren in mit Ammoniak gesättigten Methanol bei Raumtemperatur. Bevorzugt werden Thiolactame umgesetzt. Wird mit Aminen umgesetzt, so stellt man aus dem Lactam oder Thiolactam zunächst den Iminether oder Iminothioether als Zwischenverbindung dar (z.B. mit Methyljodid oder Methylsulfat) und setzt diesen mit oder ohne Isolierung der Zwischenverbindung mit den entsprechenden Aminen oder deren Salzen um.

10

Als Aminoschutzgruppen sind beispielsweise Carbamate wie tert. Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder Acetyl geeignet.

15

An den Vorstufen werden gewünschtenfalls Sulfide oxidiert, Ester verseift, Säuren verestert, Hydroxygruppen verethert oder acyliert, Amine acyliert, alkylert, diazotiert, halogeniert, NO<sub>2</sub> eingeführt oder reduziert, mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten umgesetzt, die Isomeren getrennt oder die Salze gebildet.

20

Die Verseifung einer Estergruppe kann basisch oder sauer erfolgen, indem man bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches in Gegenwart von Alkalihydroxiden in Ethanol oder anderen Alkoholen oder mittels Säuren wie z.B. Salzsäure hydrolysiert und ggf. Salze der Aminobenzoxazine oder -thiazine weiterverarbeitet.

25

Die Veresterung der Carbonsäure geschieht in an sich bekannter Weise mit Diazomethan oder dem entsprechenden Alkohol in Säure oder in Gegenwart eines aktivierten Säurederivats. Als aktivierte Säurederivate kommen zum Beispiel Säurechlorid, -imidazolid oder -anhydrid in Frage.

30

Die Reduktion einer Estergruppe zum Alkohol erfolgt in an sich bekannter Weise mit DiBAH in geeignetem Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen. Die reduktive Aminierung eines Ketons oder eines Benzaldehyds mit Amin unter Zugabe eines Borhydrides gibt benzyliche Amine. Mit passend gewählten Diaminen erhält man nach Zugabe von gleichen oder verschiedenen Aldehyden symmetrische oder unsymmetrische Aminoverbindungen.

35

Zusätzlich kann durch elektrophile aromatische Substitution eine Nitrogruppe oder Halogen, insbesondere Brom, eingeführt werden. Dabei entstehende Gemische können in üblicher Weise, auch mittels HPLC, getrennt werden. Wenn ein Nitril vorliegt, kann  
5 dieses nach bekannten Verfahren verseift werden oder in das entsprechende Amin, Tetrazol oder Amidoxim überführt werden, oder es wird durch Angriff von substituierten Anilinen oder Aminen zu einem substituierten Amidin.

Die Friedel-Crafts Acylierung wird bei Lactamen vom Typ IIa erfolgreich angewandt,  
10 und anschliessend kann selektiv das Lactam in das Thiolactam überführt oder das Acylierungsprodukt reduktiv aminiert werden.

Die Reduktion der Nitrogruppe oder ggf. der Cyanogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur  
15 unter Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls in Gegenwart von Bariumsulfat oder auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff kann auch Ammoniumformiat oder Ameisensäure in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in  
20 Gegenwart von Schwermetallsalzen. Es kann vorteilhaft sein, vor der Reduktion die Estergruppe wie in Formel V einzuführen. Für Nitrogruppen bewährt hat sich die Reduktion mit Zink oder Eisen in Essigsäure.

Wird eine einfache oder mehrfache Alkylierung einer Aminogruppe oder einer  
25 CH-aciden Kohlenstoffposition gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden. Gegebenenfalls ist Schutz der Lactamgruppe als Anion durch ein 2. Equivalent Base oder durch eine passende Schutzgruppe erforderlich.

30 Die Acylierung der Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär  
35 gebildete Diazoniumsalze mit Cu(I)chlorid oder Cu(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umsetzt oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Benzylalkohole lassen sich wie üblich mit Methansulfonylchlorid in die entsprechenden Benzylhalogenide überführen.

Die Einführung einer NO<sub>2</sub>-Gruppe gelingt durch eine Reihe von bekannten Nitrierungsmethoden. Beispielsweise kann mit Nitraten oder mit Nitronium-tetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder in Sulfolan oder Eisessig nitriert werden. Möglich ist auch die Einführung z.B. durch Nitriersäure in Wasser oder konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -10 °C und 30 °C.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden. Die Enantiomeren können auch durch Chromatographie an chiralen Phasen sowie durch stereoselektive Synthese erhalten werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I – gegebenenfalls auch mit geschützten Aminogruppen - mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

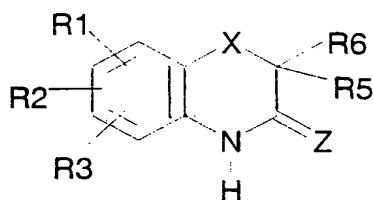
Nucleophile Substitution von Benzylhalogeniden mit sekundären Aminen liefert die korrespondierenden Benzylamine.

Thiolactame der Formel IIa (Z = S) erhält man beispielsweise aus Lactamen mit Phosphorpentasulfid (P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>) oder Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiaphosphetan-2,4-disulfid) in geeigneten Lösungsmitteln und Verbindungen der Formel IIb können beispielsweise durch Umsetzung mit Meerwein-Reagenz (Trimethyloxoniumtetrafluoroborat) erhalten werden.

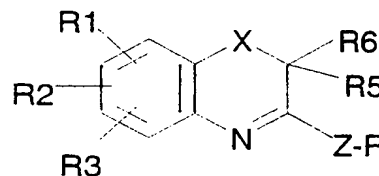
Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt und käuflich oder analog zu bekannten Verbindungen oder nach hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

-14-

Die Erfindung betrifft auch die Zwischenverbindungen der Formel IIa und IIb und deren Salze



IIa



IIb

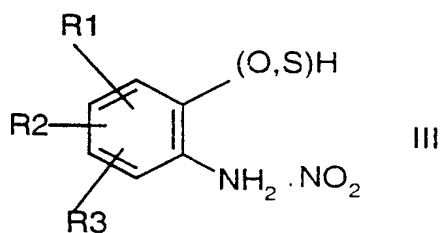
5

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und X die obige Bedeutung haben, Z Sauerstoff oder Schwefel ist und R C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet.

10

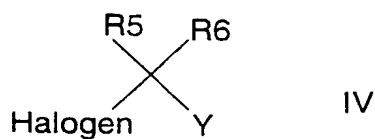
Die Herstellung der Verbindungen der Formel IIa kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man eine Verbindung der Formel III



III

15

worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die obige Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel IV

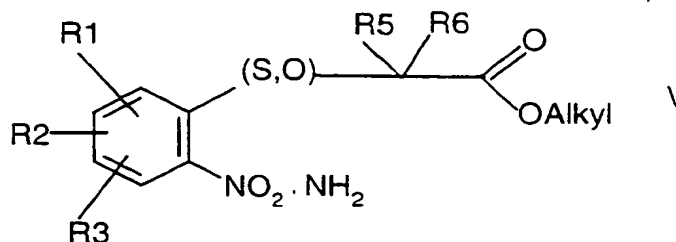


IV

20

worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die obige Bedeutung haben und Y eine reaktive Carboxylgruppe ist wie Säurehalogenid, Nitril, Carbonsäureester umsetzt und gegebenenfalls reduktiv cyclisiert oder dadurch, daß man eine Verbindung der Formel V

-15-



5 reaktiv cyclisiert.

Aromatische Thiole vom Typ III erhält man unter anderem wie in Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2888 und der dort genannten Literatur beschrieben durch Umlagerung der entsprechenden Dimethylaminothiocarbamate.

10

Die Einführung der Substituenten R<sup>1</sup> – R<sup>3</sup> kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel III oder II erfolgen.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II kann der Aldehyd oder das Keton des entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-ons bzw. 1,4-Benzothiazin-3-ons reaktiv aminiert werden. Dies gelingt auch zweifach mit passend gewählten Diaminen. Diamine lassen sich auch umsetzen mit dem Aldehyd des 1,4-Benzoxazin-3-ons sowie gleichzeitig mit passend gewählten anderen Aldehyden. Wird die Einführung eines Heteroarylrestes Q gewünscht, so kann das entsprechende Halogenderivat nucleophil substituiert werden.

15 Ist eine primäre oder sekundäre Aminogruppe vorhanden, so kann es vorteilhaft sein, diese intermediär zu schützen, beispielsweise durch Einführung einer tert. Butoxycarbonylgruppe, die nach der Amidin-Bildung in üblicher Weise abgespalten wird.

20 Die Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen aus den Zwischenprodukten erfolgt wie vorn beschrieben.

25

Neue Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden Methoden charakterisiert: Schmelzpunkt, Massenspektroskopie, Infrarotspektroskopie, Nuklearmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR). NMR-Spektren wurden mit einem Bruker 300 MHz Gerät gemessen, die (deutierten) Lösemittel werden jeweils angegeben und wie folgt abgekürzt: CDCl<sub>3</sub> (Chloroform), DMSO (Dimethylsulfoxid). Verschiebungen sind in delta und ppm angegeben. Es bedeuten: m (Multipllett, mehrere Signale), s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett usw.), tr (Triplett), q (Quartett), H (Wasserstoffprotonen), J (Kopplungskonstante). Ferner bedeuten: THF (Tetrahydrofuran), DMF (N,N-Dimethylformamid), MeOH (Methanol), EE (Ethylacetat),

30

ml (Milliliter), RT (Raumtemperatur). Alle Lösemittel sind p.A.Qualität, wenn nicht anders vermerkt. Alle Reaktionen werden unter Schutzgas ausgeführt, es sei denn es handelt sich um wässrige Lösungen.

5

Nachfolgend wird die Darstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.



**Ausgangsverbindungen****A1**

Die Synthese von 6-Formyl-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on wird in DE-198 26 232.9 beschrieben, ebenso die von  
5 6-Formyl-2-ethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on und 6-Formyl-2-propyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on.

6-((3-Aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on und  
10 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

In einer Mischung von 4 ml Methanol und 2 ml THF werden 382 mg 6-Formyl-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on gelöst und mit 136 mg 3-(Aminomethyl)-benzylamin versetzt. Man rührt 30 Minuten bei RT und gibt dann 101 mg Kaliumborhydrid hinzu. Nach 12 Stunden  
15 bei RT wird auf Wasser gegossen, dreimal extrahiert mit Ethylacetat und die organische Phase mit Sole gewaschen. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Man erhält 455 mg Rohprodukt, das mit einer Schutzgruppe versehen und dann in einzelne Verbindungen durch Chromatographie aufgetrennt wird.

20 Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-((4-Aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on und  
6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
25 6-(3-Aminopropyl-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(3-[N-Methyl-amino]-propyl-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(3-{[N-3-Chlorbenzyl]-aminopropyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{[N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-  
30 3(4H)-on  
6-(4-{[N-2-Thienylmethyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(5-{[N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-pentyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
35 6-(6-{[N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-hexyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{[N-4-Fluorbenzyl]-amino-n-butyl}-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

- 6-(4-{{N-3-Trifluorbenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(4-{{N-ortho-Hydroxybenzyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 5 6-(5-{{N-Isopropyl}}-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{{N-Isopropyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(3-{{N-Isopropyl}}-amino-n-propyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 10 6-(4-{{N-Cyclopropyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{{N-Cyclopentyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{{N-(Cyclohexyl)-methyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 15 6-(4-{{N-(Cyclopropyl)-methyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{{N-2,2,2-Trifluorethyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-{{N-4,4,4-Trifluorbutyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 20 6-(4-{{N-4,4,4-Trifluorbutyl}}-amino-n-butyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- Aus 6-Keto-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on entstehen:
- 25 6-{{4-Amino-n-butyl}}-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on  
6-{{5-Amino-n-pentyl}}-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on  
6-{{3-Aminomethyl-benzylamino}}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 30 6-{{4-(N-Isopropylamino)-n-butyl}}-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on  
6-{{5-(N-Isopropylamino)-n-pentyl}}-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 35 Aus 6-Keto-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on entstehen:  
6-{{4-Amino-n-butyl}}-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-{{5-Amino-n-pentyl}}-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

6-([4-(N-Isopropylamino)-n-butyl]-amino)-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

6-([5-(N-Isopropylamino)-n-pentyl]-amino)-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

5 6-[3-Aminomethyl-benzyl-amino]-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Aus 1,3-Cyclohexyl-bis-methylamin:

6-((3-Aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on und 6-(3-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-

10 cyclohex-1-ylmethylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

Aus Diaminen:

6-((omega-Aminobutylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

6-((omega-Aminopentylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

15 6-((omega-Aminohexylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

## A2

20 6-((3-[4-Nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

In einer Mischung von 10 ml Methanol und 5 ml THF werden 573 mg 6-Formyl-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on gelöst und mit 0,382 ml 3-(Aminomethyl)-benzylamin sowie 438 mg p-Nitrobenzaldehyd versetzt. Man rührt 1 Stunde bei RT und gibt dann  
25 173 mg Kaliumborhydrid hinzu. Nach 4 Stunden bei RT wird auf Wasser gegossen, dreimal extrahiert mit Ethylacetat und die organische Phase mit Sole gewaschen. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Man erhält 1,18 g Rohprodukt, das mit einer Schutzgruppe versehen wird.

30 Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-((3-[2-Methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

35 6-((3-[3-Chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

-20-

6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-Benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on

5

**B**

6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on 1 und  
 10 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on 2

Die Produkte erhält man durch Umsetzung der Mischung von 440 mg 6-((3-Aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on in 15 ml Dichlormethan unter Zugabe von 0,38 ml Triethylamin und 476 mg Di-*tertiär*-butyldicarbonat. Nach 12 Stunden bei RT wird verdünnt mit  
 15 Dichlormethan, gewaschen mit Natriumhydrogencarbonat und danach mit Sole. Man trocknet die org. Phase und engt ein. Nach Säulenchromatographie mit Hexan / Ethylacetat resultieren 160 mg 1 sowie 257 mg 2.

**1**

[1H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,27 m 1H, 6,5 bis 7,18 m 7H, 5 breit 1H, 4,62 q 1H, 4,2 bis 4,4 m breit 5H, 1,58 d 3H, 1,50 s 9H 1,48 s 9H.

MS (ei) 511 m/z M+.

25 **2**

[1H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,1 bis 7,3 m breit und 6,6 bis 6,9 m zusammen 10H, 4,63 q 2H, 4,3 bis 4,4 m breit 8H, 1,6 d 6H, 1,50 s 18H.

MS (ei) 630, 586, 574, 529 m/z Fragmente.

30 Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-((4-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und  
6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
 35 on

- 6-((3-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und  
6-(3-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on
- 6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminobutyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminopentyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminohexyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[4-Nitrobenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[2-Methylbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[3-Chlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-Benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on
- 6-(3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminopropyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(3-[N-Methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-propyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(3-([N-3-Chlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminopropyl)- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-([N-3-Chlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(4-([N-2-Thienylmethyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on  
6-(5-([N-3-Chlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

- 6-(6-{[N-3-Chlorbenzyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-hexyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(4-{[N-4-Fluorbenzyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 5 6-(4-{[N-3-Trifluorbenzyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(4-{[N-ortho-Hydroxybenzyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(5-{[N-Isopropyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 10 6-(4-{[N-Isopropyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(3-{[N-Isopropyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-propyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 15 6-(4-{[N-Cyclopropyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(4-{[N-Cyclopentyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(4-{[N-(Cyclohexyl)-methyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 20 6-(4-{[N-(Cyclopropyl)-methyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-(4-{[N-2,2,2-Trifluorethyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 25 6-(4-{[N-4,4,4-Trifluorbutyl]}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- 6-{[4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 6-{[5-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 30 6-{[3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminomethyl-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 6-{[4-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 35 6-{[5-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on
- 6-{[4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

-23-

6-([5-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

6-([4-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

5 6-([5-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

6-[3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminomethyl-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

10

**C**

6-((3-[tert.-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

Zu 150 mg 6-((3-[tert.-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on in 12 ml Dimethoxyethan gibt man bei RT  
15 192 mg Lawessons Reagenz und rührt 3 Stunden nach. Nach Einengen und Säulen-  
chromatographie mit Hexan / Ethylacetat 4:1 resultieren 140 mg Produkt. Die Ausbeute  
ist 90%.

MS (ei) 527(M+) 471, 454, 427, 415, 370, 338 m/z Fragmente.

20

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-(meta-(N-[3-Thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion [MS (Cl-NH<sub>3</sub>) 719 (M+H) Ausbeute 45%] bei 3 Äquivalenten  
25 Lawessons Reagenz zusammen mit

6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

30 Ausbeute 14 % .

6-((4-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

35 6-(para-(N-[3-Thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

46 % Ausbeute zusammen mit

-24-

- 6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 5 6-((3-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(3-(N-[3-Thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-cyclohex-1-yl)methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-
- 10 1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminobutyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminopentyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-
- 15 methyl-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminohexyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((3-[4-Nitrobenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 20 6-((3-[2-Methylbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((3-[3-Chlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 25 6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-((3-Benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 30 6-(3-(*tert.*-Butyloxycarbonyl)-aminopropyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(3-[N-Methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-amino]-propyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 35 6-(3-([N-3-Chlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminopropyl)-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-3-Chlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion



- 6-(4-([N-2-Thienylmethyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(5-([N-3-Chlorbenzyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 5 6-(6-([N-3-Chlorbenzyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-hexyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-4-Fluorbenzyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-3-Trifluorbenzyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 10 6-(4-([N-ortho-Hydroxybenzyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(5-([N-Isopropyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 15 6-(4-([N-Isopropyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(3-([N-Isopropyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-propyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-Cyclopropyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 20 6-(4-([N-Cyclopentyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-(Cyclohexyl)-methyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 25 6-(4-([N-(Cyclopropyl)-methyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-2,2,2-Trifluorethyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 6-(4-([N-4,4,4-Trifluorbutyl])-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion
- 30 6-([4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion
- 6-([5-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion
- 35 6-([3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminomethyl-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion
- 6-([4-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion

-26-

6-{{5-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-pentyl}}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-thion

6-{{4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl}}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

5 6-{{5-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl}}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

6-{{4-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-butyl}}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

10 6-{{5-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-pentyl}}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

6-{{3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminomethyl-benzyl}}-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino}-6,7-trimethylen-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion

**Beispiel 1**

6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

5 Man rührt 140 mg 6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion in 50 ml ges. Ammoniaklösung in Methanol (kommerziell erhältlich). Nach 1 Tag bei Raumtemperatur erhält man das Rohprodukt nach Einengen. Säulenchromatografie mit Essigester reinigt das  
10 Produkt. Es resultieren 75 % Ausbeute.

[1H]-NMR (DMSO): 7,30 dd 2H, 7,14 dd 2H, 7,08 d 1H, 6,6 bis 6,75 m 4H inclusive Amidin NH, 4,62 q 1H, 4,35 s breit 2H, 4,22 s breit 2H, 4,15 s breit 2H, 1,42 s 9H, 1,40 s 9H, 1,28 d 3H.

MS (ei): 510 m/z (M+).

15

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-(meta-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

20

95 % Ausbeute.

[1H]-NMR (DMSO): 7,30 dd 1H, 7,10 m 3H, 6,6 bis 6,75 m 10H inclusive Amidin NH, 4,64 q 2H, 4,30 s breit 4H, 4,21 s breit 4H, 1,42 s 18H, 1,29 d 6H.

MS (CI-NH<sub>3</sub>) 685 m/z (M+1)

25

6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

90% Ausbeute

30

MS (CI-NH<sub>3</sub>) 686 m/z (M+1)

6-((4-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

35

6-(para-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

-28-

92%, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 7,17 s 2H, 6,6 bis 6,75 m 8H, 4,64 q 2H, 4,30 s breit 4H, 4,21 s breit 4H, 1,41 s 18H, 1,28 d 6H.

MS (CI-Thioglycerin) 685 m/z (M+1)

- 5 6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

- 10 6-((3-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin  
MS (CI-Thioglycerin) 517 m/z (M+1)

- 15 6-(3-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

- 6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminobutyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 20 6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminopentyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminohexyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-((3-[4-Nitrobenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 25 6-((3-[2-Methylbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 30 6-((3-[3-Chlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-((3-Benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 35 6-(3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminopropyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

- 6-(3-[N-Methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-propyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(3-([N-3-Chlorbenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminopropyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 5 6-(4-([N-3-Chlorbenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(4-[N-2-Thienylmethyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 10 6-(5-([N-3-Chlorbenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(6-([N-3-Chlorbenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-hexyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(4-([N-4-Fluorbenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 15 6-(4-([N-3-Trifluorbenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(4-[N-ortho-Hydroxybenzyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(5-([N-Isopropyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 20 6-(4-([N-Isopropyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(3-([N-Isopropyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-propyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 25 6-(4-([N-Cyclopropyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(4-([N-Cyclopentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 30 6-(4-([N-(Cyclohexyl)-methyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(4-([N-(Cyclopropyl)-methyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-(4-([N-2,2,2-Trifluorethyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 35 6-(4-([N-4,4,4-Trifluorobutyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl)-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-([4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin

-30-

- 6-([5-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin
- 6-([3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminomethyl-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin
- 5 6-([4-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin
- 6-([5-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin
- 6-([4-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 10 6-([5-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-([4-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-butyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 15 6-([5-(N-Isopropyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-n-pentyl]-(tert.-butyloxycarbonyl)-amino)-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin
- 6-([3-(tert.-Butyloxycarbonyl)-aminomethyl-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-amino]-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

20

**Beispiel 2**

- 6-((3-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 25 95 mg von 6-((3-[tert.-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin werden in 3 ml Dioxan mit 2 ml 4 n Salzsäure (Lösung in Dioxan) gerührt. Nach 12 Stunden wird mit etwas Ethylacetat verdünnt, die Kristalle abgesaugt, mit wenig Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 66 mg Produkt (92 % Ausbeute).
- 30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,5 breit, 8,5 breit s, 7,37 bis 7,70 m 6 H, 7,11 d 1H, 5,36 q 1H, 4,15 breit 2H, 4,14 breit 2H, 4,04 breit 2H, 1,50 d 3H.

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

- 35 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
Ausbeute 99 %

-31-

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,7 breit, 7,0 bis 7,75 m 10H, 5,33 q 1H, 4,70 q 1H, 4,15 breit 4H, 4,1 m 4H 1,50 d 3H, 1,44 d 3H.

6-(meta-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid (HCl Gehalt nicht

5 bestimmt)

Ausbeute 87 %.

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,5 breit, 7,38 dd 2H, 7,5 m 3H, 7,65 dd 2H, 7,75 s 1H, 7,11 d 2H, 5,33 q 2H, 4,15 breit 8H, 1,50 d 6H.

6-((4-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin

10 Trihydrochlorid

6-(para-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid (HCl Gehalt nicht bestimmt)

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,5 breit, 7,64 s 4H, 7,48 dd 2H, 7,35 dd 2H, 7,12 d 15 2H, 5,33 q 2H, 4,19 breit 4H, 4,11 breit 4H, 1,50 d 6H.

6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

20 [1H]-NMR (DMSO): 9,4 breit, 8,1 breit s, 7,5 d 1H, 7,43 d 1H, 7,12 d 1H, 5,34 q 1H, 4,12 breit 2H, 1,2 bis 2,9 m 14H, 1,51 d 3H.

6-(3-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid (HCl Gehalt nicht bestimmt)

25 6-((omega-aminobutyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((omega-aminopentyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

Ausbeute 84%

30 [1H]-NMR (DMSO): 13,2 breit, 10,1 breit, 9,0 breit, 7,48 d 1H, 7,37 d 1H, 7,13 d 1H, 5,34 q 1H, 4,10 breit 2H, 2,7 bis 2,9 m 4H, 0,85 bis 1,78 m 6H, 1,50 d 3H.

6-((omega-aminohexyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

35 6-((3-[4-Nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 8,28 d 2H, 7,92 d 2H, 7,77 s 1H, 7,65 d 2H, 7,5 m 2H, 7,39 m 1H, 7,11 d 1H, 5,34 q 1H, 4,35 breit s 2H, 4,21 s 2H, 4,16 s 4H, 1,51 d 3H.

- 6-((3-[2-Methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 5 6-((3-[3-Chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 6-((3-Benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin  
10 Trihydrochlorid
- 6-(3-Aminopropyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 6-(3-[N-Methylamino]-propyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid
- 15 [1H]-NMR (DMSO): 9 -10 m breit NH, 7,49 d 1H, 7,40 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,39 q 1H, 4,11 d 2H, 2,5 s 3H, 3,05 m 4H, 2,12 m 2H, 1,51 d 3H.
- 6-(3-([N-3-Chlorbenzyl]-aminopropyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- [1H]-NMR (DMSO): 9,6 m breit, 7,74 s 1H, 7,57 dd 1H, 7,49 d 3H, 7,39 d 1H, 7,12 d  
20 1H, 5,35 q 1H, 4,15 s 2H, 4,10 s breit 2H, 3,05 m 4H, 2,15 m 2H, 1,49 d 3H.
- 6-(4-([N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- [1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 7,75 s 1H, 7,57 dd 1H, 7,49 m 3H, 7,39dd 1H, 7,12 d  
1H, 5,37 q 1H, 4,10 d breit 4H, 2,9 m 4H, 1,74 m 4H, 1,49 d 3H.
- 25 6-(4-([N-2-Thienylmethyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- [1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 7,63 d 1H, 7,47 s 1H, 7,38 dd 2H, 7,1 m 2H, 5,34 q  
1H, 4,35 s breit 2H, 4,09 s breit 2H, 2,9 m 4H, 1,75 m 4H, 1,50 d 3H.
- 6-(5-([N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 30 6-(5-([N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- [1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 7,74 s 1H, 7,56 dd 1H, 7,47 m 3H, 7,38dd 1H, 7,11 d  
1H, 5,35 q 1H, 4,15 d 2H, 4,09 d 2H, 2,9 m 4H, 1,72 m 4H, 1,51 d 3H, 1,4 m 2H.
- 6-(6-([N-3-Chlorbenzyl]-amino-n-hexyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- 35 6-(4-([N-4-Fluorbenzyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid
- [1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 7,67 m 2H, 7,48 s 1H, 7,39 dd 1H, 7,29 dd 2H, 7,12 d  
1H, 5,37 q 1H, 4,1 m 4H, 2,9 m 4H, 1,75 m 4H, 1,50 d 3H.



6-(4-([N-3-Trifluorbenzyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,6 m breit, ( 8,05 s, 7,93 d, 7,8 d, 7,7 dd, 7,47 s, 7,39d, 7,13 d jeweils 1H), 5,36 q 1H, 4,25 breit 2H, 4,10 breit 2H, 2,9 m 4H, 1,78 m 4H, 1,50 d 3H.

5 6-(4-([N-ortho-Hydroxybenzyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-(5-([N-Isopropyl]-amino-n-pentyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 9,9 m breit NH, 7,49 d 1H, 7,39dd 1H, 7,13 d 1H, 10 5,37 q 1H, 4,10 s 2H, 3,2 hept 1H, 2,85 m 4H, 1,7 m 4H, 1,4 m 2H, 1,51 d 3H, 1,26 d 6H.

6-(4-([N-Isopropyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 9 m breit NH, 7,48 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,12 d 1H, 15 q 1H, 4,11 s 2H, 3,25 hept 1H, 2,9 m 4H, 1,75 m 4H, 1,5 d 3H, 1,27 d 6H.

6-(3-([N-Isopropyl]-amino-n-propyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 9,1 m breit NH, 7,49 d 1H, 7,4 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,35 q 1H, 4,11 s 2H, 3,3 hept 1H, 3,0 m 4H, 2,1 m 2H, 1,5 d 3H, 1,27 d 6H.

20 6-(4-([N-Cyclopropyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-(4-([N-Cyclopentyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 9,1 m breit NH, 7,48 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,12 d 1H, 25 5,37 q 1H, 4,09 s 2H, 2,9 m 4H, 1,95 m 2H, 1,7 m 8H, 1,50 d 3H, 1,52 m 1H.

6-(4-([N-(Cyclohexyl)-methyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9 -10 m breit NH, 7,49 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,12 d 1H, 5,37 q 1H, 4,10 d 2H, 2,91 m 4H, 2,74 m 2H, 1,85 bis 1,6 m 10H, 1,50 d 3H, 1,3 bis 0,85 m 5H.

30 6-(4-([N-(Cyclopropyl)-methyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-(4-([N-2,2,2-Trifluorethyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

35 [1H]-NMR (DMSO): 9,5 m breit, 7,49 d 1H, 7,39 dd 1H, 7,11 d 1H, 5,37 q 1H, 4,1 s 2H, 3,99 m 2H (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3,02 m 2H, 2,92 m 2H, 1,75 m 4H, 1,50 d 3H.

6-(4-([N-4,4,4-Trifluorbutyl]-amino-n-butyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-[[4-Amino-n-butyl]-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin Trihydrochlorid

5 6-[[5-Amino-n-pentyl]-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin Trihydrochlorid

6-[[3-Aminomethyl]-benzylamino]-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin Trihydrochlorid

10 [1H]-NMR (DMSO): 9,5 bis 8,5 m breit, 7,9 s 1H, 7,8 d 1H, 7,64 d 1H, 7,53 m 2H, 7,0 s 1H, 5,41 q 1H, 4,5 m 1H, 4,3 s 2H, 4,1 s 2H, 2,9 m 2H, 2,3 m 1H, 2,1 m 2H, 1,8 m 1H, 1,55 d 3H.

6-[[4-(N-Isopropylamino)-n-butyl]-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin Trihydrochlorid

15 6-[[5-(N-Isopropylamino)-n-pentyl]-amino]-6,7,8,9-tetrahydro-3-amino-2-methyl-2H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR(MeOH): 7,34 s 1H, 6,85 s 1H, 5,13 q 1H, 4,4 m 1H, 3,29 m 1H, 3,05 dtr 2H, 2,92 m 2H, 2,8 m 2H, 2,15 m 1H, 2,0 m 1H, 1,8 m 2H, 1,7 m 2H, 1,6 m 2H, 1,47 d 3H, 1,24 d 6H.

20 6-[[4-Amino-n-butyl]-amino]-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-[[5-Amino-n-pentyl]-amino]-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-[[4-(N-Isopropylamino)-n-butyl]-amino]-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

25 [1H]-NMR(MeOH): 7,51 s 1H, 7,0 s 1H, 5,13 q 1H, 4,7 m 1H, 3,3 m 1H, 3,1 m 2H, 3,0 m 2H, 2,9 m 2H, 2,5 m 1H, 2,2 m 1H, 1,8 m 2H, 1,7 m 2H, 1,49 d 3H, 1,27 d 6H.

6-[[5-(N-Isopropylamino)-n-pentyl]-amino]-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

30 6-[[3-Aminomethyl]-benzylamino]-6,7-trimethylen-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

Nach üblichen Methoden erhält man

6-(5-{[N-Isopropyl]-amino-n-pentyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Succinat [Stöchiometrie 1-1,5 fach]

5 Fp.: 119.4 °C

6-(5-{[N-Isopropyl]-amino-n-pentyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trispropionat Fp.: 134.9 °C

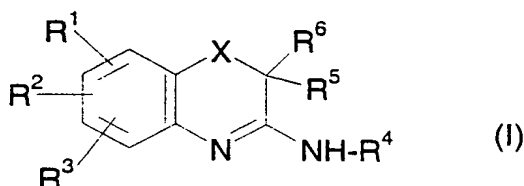
6-(5-{[N-Isopropyl]-amino-n-pentyl}-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Oxalat [Stöchiometrie 1-1,5 fach] Fp.: 215.2 °C

10

# **Patentansprüche**

1.) Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze

5



worin

10

X O, SO<sub>m</sub> oder Se,

R<sup>1</sup> -(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B

15

R<sup>2</sup> Wasserstoff ist oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5-, 6-, 7- oder 8gliedrigen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch, gesättigt oder ungesättigt ist und bei dem 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit -(CHR<sup>9</sup>)<sub>r</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B substituiert ist und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

20

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S-R<sup>9</sup>, -O-R<sup>9</sup>, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, -NR<sup>9</sup>-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>, -NH-CS-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C<sub>6-10</sub>Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -S-R<sup>9</sup> oder -O-R<sup>9</sup> substituiert ist,

25

5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen

30

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls mit Halogen, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, =NR<sup>12</sup>, =NOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, =N-NHAr<sup>yl</sup>, Phenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl oder 5- oder 6gliedrigem Heteroaryl substituiert ist,

-37-

C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, das gegebenenfalls mit Halogen, CONH<sub>2</sub>, C≡N oder Phenyl substituiert ist,

- 5 C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, das gegebenenfalls mit Halogen, CONH<sub>2</sub>, C≡N oder Phenyl substituiert ist,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Acyl,

- 10 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylreste, die jeweils substituiert sein können mit Halogen, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, Phenyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,

- 15 R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann, COOC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder CO-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann, COOC<sub>1-6</sub>-alkyl oder COC<sub>1-6</sub>-Alkyl,

20

A geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkenylen oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,

B Wasserstoff oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-U,

25

Q C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, 5-, 6- oder 7gliedriges gesättigtes Heterocycloalkyl mit 1 - 2 N-, O- oder S-Atomen, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann,

- 30 U Wasserstoff, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, C<sub>7-10</sub>-Bicycloalkyl, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann, wobei der Aryl- und Heteroarylrest substituiert sein kann mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Cyano, CONH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, Phenoxy oder COOC<sub>1-4</sub>-Alkyl,

35

oder

-38-

R<sup>8</sup> und B gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5gliedrigen Heterocyclus bilden, der 1 – 3 N-Atome enthalten und mit Phenyl C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, oder

R<sup>7</sup> und A gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann oder einen ungesättigten 5gliedrigen Heterocyclus bildet, der 1 – 3 N-Atome enthalten kann,

m 0, 1 oder 2,

n und r 0, 1 bis 6,

p und q 0 bis 6 bedeuten,

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>11</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CN, gegebenenfalls mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub> substituiertes C<sub>6-10</sub>-Aryl oder gegebenenfalls mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub> substituiertes 5- oder 6gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatomen,

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Phenyl, gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Benzyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,

R<sup>14</sup> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenyl, gegebenenfalls mit CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder Phenyl substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls mit Phenyl, Cyano, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>2-6</sub>-Alkenyl,

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring bilden, der ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten und substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl

bedeuten, wobei

falls  $X = O$ ,  $R^6$  Methyl und  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Wasserstoff bedeuten,  $R^1$  nicht

6-((4-Aminobenzyl)aminomethyl), 6-((4-Dimethylaminobenzyl)aminomethyl),

- 5 6-((4-Aminobenzyl)(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl), 6-((4-Dimethylaminobenzyl)(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl) ist.

2.) Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $R^5$  Wasserstoff ist.

- 10 3.) Verbindungen nach Anspruch 1 - 2, worin  $R^6$   $C_{1-6}$ -Alkyl ist.

4.) Verbindungen nach Anspruch 1 - 3, worin  $R^4$  Wasserstoff ist.

5.) Verbindungen nach Anspruch 1 - 4, worin  $X$  Sauerstoff oder Schwefel ist.

15

6.) Verbindungen nach Anspruch 1 - 5, worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 3 - 8gliedrigen, vorzugsweise 5 - 6gliedrigen Ring bedeutet, der mit  $-(CHR^9)_r-NR^7-A-NR^8B$  substituiert ist.

- 20 7.) Verbindungen nach Anspruch 6, worin  $r = \text{null}$  ist.

8.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 7, worin  $A$  geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkylen oder  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q-$  und  $p$  und  $q$  1 - 4 bedeuten.

- 25 9.) Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin  $U$  Wasserstoff, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeuten.

## 10.)

- 6-((3-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin  
 5 Trihydrochlorid  
 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-(meta-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 10 6-((4-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-(para-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 15 6-((3-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-(3-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 20 6-((omega-aminobutyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-((omega-aminopentyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-((omega-aminohexyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 25 6-((3-[4-Nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-((3-[2-Methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 30 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-((3-[3-Chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 35 6-((3-Benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 gemäß Anspruch 1.

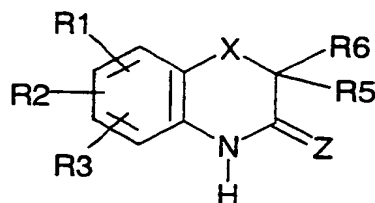


11.) Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 - 10 und einen oder mehrere pharmazeutisch übliche Träger- oder Hilfsstoffe.

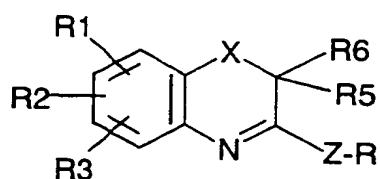
12.) Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 - 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, die durch NOS ausgelöst wird.

13.) Verwendung gemäß Anspruch 11 zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

14.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II oder deren Salz



IIa oder

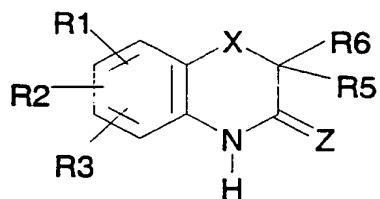


IIb

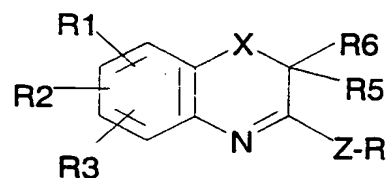
worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und X die obige Bedeutung haben, Z Sauerstoff oder Schwefel ist und R C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, mit Ammoniak oder primären Aminen umgesetzt, wobei vorhandene Aminogruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, und gewünschtenfalls anschließend acyliert, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

## 15.) Verbindungen der Formel IIa und IIb



IIa



IIb

5

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und X die obige Bedeutung haben, Z Sauerstoff oder Schwefel ist und R C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet.

10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No

PCT/EP 99/07089

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D265/36 C07D265/34 C07D279/16 C07D413/12 A61K31/538

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 45419 A (WARNER LAMBERT CO ; WISE LAWRENCE DAVID (US); WUSTROW DAVID JUERGEN) 4 December 1997 (1997-12-04) claims ---	1-15
A	DE 25 09 155 A (HOECHST AG) 9 September 1976 (1976-09-09) claims ---	1-15
P, A	WO 98 50372 A (REHWINKEL HARTMUT ; PRIBILLA IRIS (DE); SCHERING AG (DE); HOELSCHER) 12 November 1998 (1998-11-12) claims ---	1-15
P, A	WO 99 12915 A (REHWINKEL HARTMUT ; JAROCH STEFAN (DE); SCHERING AG (DE); HOELSCHER) 18 March 1999 (1999-03-18) claims -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2000

Date of mailing of the international search report

04/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/07089

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
1. Observation : Although Claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

onal Application No

PCT/EP 99/07089

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9745419	A	04-12-1997	AU 3072797 A	05-01-1998
			BG 102959 A	31-08-1999
			BR 9709630 A	10-08-1999
			CN 1219930 A	16-06-1999
			CZ 9803846 A	17-03-1999
			EP 0906294 A	07-04-1999
			HR 970301 A	30-04-1998
			NO 985531 A	27-11-1998
			PL 330195 A	26-04-1999
DE 2509155	A	09-09-1976	NONE	
WO 9850372	A	12-11-1998	AU 8330898 A	27-11-1998
WO 9912915	A	18-03-1999	AU 1022099 A	29-03-1999



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D265/36 C07D265/34 C07D279/16 C07D413/12 A61K31/538

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 45419 A (WARNER LAMBERT CO ; WISE LAWRENCE DAVID (US); WUSTROW DAVID JUERGEN) 4. Dezember 1997 (1997-12-04) Ansprüche ---	1-15
A	DE 25 09 155 A (HOECHST AG) 9. September 1976 (1976-09-09) Ansprüche ---	1-15
P, A	WO 98 50372 A (REHWINKEL HARTMUT ; PRIBILLA IRIS (DE); SCHERING AG (DE); HOELSCHER) 12. November 1998 (1998-11-12) Ansprüche ---	1-15
P, A	WO 99 12915 A (REHWINKEL HARTMUT ; JARACH STEFAN (DE); SCHERING AG (DE); HOELSCHER) 18. März 1999 (1999-03-18) Ansprüche -----	1-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl der Anspruch 13  
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen  
Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich  
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



# INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07089

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
W0 9745419	A	04-12-1997	AU	3072797 A	05-01-1998
			BG	102959 A	31-08-1999
			BR	9709630 A	10-08-1999
			CN	1219930 A	16-06-1999
			CZ	9803846 A	17-03-1999
			EP	0906294 A	07-04-1999
			HR	970301 A	30-04-1998
			NO	985531 A	27-11-1998
			PL	330195 A	26-04-1999
DE 2509155	A	09-09-1976	KEINE		
W0 9850372	A	12-11-1998	AU	8330898 A	27-11-1998
W0 9912915	A	18-03-1999	AU	1022099 A	29-03-1999

